Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Torino :: :: ::

Prof. F. MICHELI - Direttore

Prof. F. MICHELI

SULLA LINFOGRANULOMATOSI ADDOMINALE

Estratto da « MINERVA MEDICA »

Anno II - N. 22 - 15 Novembre 1922

TIPOGRAFIA
Silvestrelli & Cappelletto
Via Villa della Regina, n. 19 bis
TORINO

Istituto di Clinica Medica Generale
della Regia Università di Torino
:: (Prof. F. Micheli, *Direttore*) ::

Sulla linfogranulomatosi addominale

Lezione clinica del Prof. F. Micheli

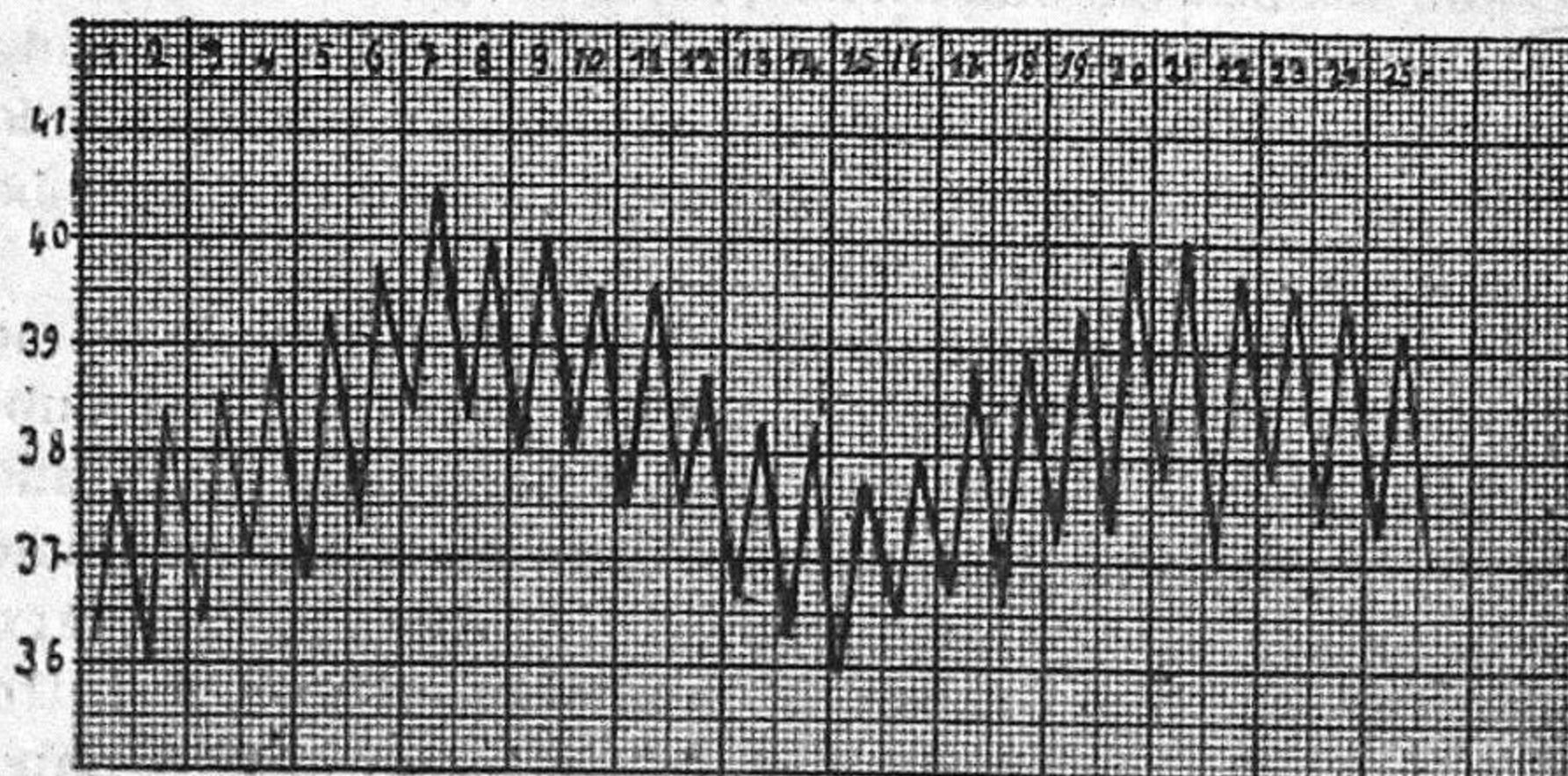
Un distinto medico della città ci ha mandato il 30 gennaio u. s., a scopo di accertamento diagnostico, questo giovane paziente, il quale presenta da circa 14 mesi una sindrome addominale piuttosto oscura, dominata da una forma di epatomegalia febbrile, di cui mi propongo di discutere il significato e l'origine.

Dalla diligente e completa storia clinica che vi fu letta, voi avete appreso che il malato in esame è un chierico di 22 anni, senza precedenti morbosi lontani e senza precedenti gentilizi degni di nota.

La serie dei suoi guai data dalla guerra. Come soldato, fece servizio in zona di operazioni; fu fatto prigioniero nel novembre 1917 e internato in un campo di concentramento in Germania, ove infieriva la dissenteria, da cui fu colpito a sua volta. Rimessosi in capo a un paio di mesi, fu addetto a faticosi lavori di sterro fino al dicembre 1918. Liberato, durante il viaggio di rimpatrio fu colto dall'influenza con complicazioni bronco-pneumoniche piuttosto gravi. Le superò e nel gennaio 1919 potè tornare in Italia, ove in discrete condizioni di salute ha continuato a prestare servizio militare, finchè, verso la fine dello stesso anno, si ebbe il congedo e tornò nel Seminario donde era uscito.

E quivi dopo qualche tempo si manifestarono le prime avvisaglie della malattia attuale, in modo così subdolo che non è facile precisarne l'inizio, che possiamo fissare approssimativamente all'autunno del 1920. Come avete inteso, le prime turbe di carattere assai vago consistevano in un senso di gonfiezza diffusa a tutto il ventre, che interveniva o s'accentuava subito dopo

i pasti; in alternative di stitichezza e di diarrea, la quale peraltro non aveva i caratteri ben noti al nostro paziente di quella dissenterica; in diminuzione dell'appetito e delle forze.

S'erano iniziati da poco questi disturbi quando l'a. fu colto un giorno da un dolore piuttosto vivo alla regione ipocondriaca destra, senz'altre manifestazioni, dolore che si dileguò in capo ad una giornata per non ripetersi più. Fu sottoposto a un regime dietetico leggiero e curato con cartine eupeptiche senza vantaggio. Continuarono, per quanto soggetti a variazioni periodiche in più o in meno, il senso di tensione addominale e i disordini intestinali; si accentuarono progressivamente la perdita delle forze e del peso — circa 20 kg. in poco più di un anno. — E in un'epoca non esattamente precisata, ma certo da oltre 12-13 mesi, vi si aggiunse un tipo di febbre che, giusta le indicazioni fornite dal nostro paziente, che è un attento osservatore e ha spesso tenuto conto delle temperature, rispecchia assai da vicino quella che tutt'oggi lo affligge. Una febbre cioè nettamente intermittente, che insorgeva, come ora, nel pomeriggio, senza brividi, per raggiungere il suo acme fra le 17 e le 20 e cadere nella notte tra sudori più o meno profusi. Un altro carattere interessante aveva questa febbre, quello di cessare interamente per brevi periodi di 5, 7, 10 giorni intercalantisi tra periodi febbrili di durata di solito maggiore (10, 15, 20 giorni), oppure di attenuarsi a un dato momento gradualmente per risalire di poi, dopo un periodo variabile di temperature subfebbrili, in modo ugualmente scalare fino a raggiungere in capo ad alcuni giorni la solita altezza (tra i 39°-40°), il carattere insomma talvolta delle febbri periodiche e altre volte delle febbri cosidette ondulanti. A quest'ultimo tipo risponde classicamente, come apparisce da questa curva, la febbre che il nostro malato ha presentato finora durante la sua degenza in Clinica.

Il quadro dei disturbi funzionali e subbiettivi è tutto qui. Ed è oggi presso a poco quello che era un anno fa salvo la diarrea che è cessata da qualche mese — ora è piuttosto stitico — e che del resto non ha mai raggiunto anche nel passato grande intensità, limitandosi ad alcuni periodi di pochi giorni con 3-4 scariche poltacee nelle 24 ore, senza dolori, senza tenesmo, senza emissione di sangue o di muco. Quanto al quadro obbiettivo assai più importante e significante, voi lo conoscete ormai attraverso la storia clinica e gli esami praticati in sala, cosicchè io non ho da richiamare la vostra attenzione che su alcune note positive e salienti. Colpisce a prima vista nel nostro malato il profondo deperimento: il viso affilato, sofferente, di un pallore chiaro, su cui la febbre accende la sera qualche chiazza di roseo; le masse muscolari esili e floscie, la pelle sollevabile in larghe pieghe.

Il dimagramento ha accentuato le caratteristiche del suo abito costituzionale, che corrisponde tipicamente all'abito astenico di Stiller, compresa la X costa mobile. L'apparato linfatico superficiale è indifferente, fatta eccezione della regione sovra-clavicolare di sinistra, ove si palpano — l'ammalato stesso se ne è accorto da una ventina di giorni — 3 o 4 ghiandole ben isolate, mobili, indolenti.

Il più attento esame dell'apparato respiratorio non ha svelato lesioni di sorta. E l'indagine radioscopica non ha messo in evidenza che una lieve accentuazione delle ombre ilari.

Ugualmente negativo l'esame dell'apparato cardiovascolare, salvo un lieve grado d'ipotensione arteriosa (100/65). I fatti obbiettivi più evidenti si trovano adunque a carico dell'addome.

Il quale, oggi, senza essere molto espanso (solo l'ipocondrio di destra è lievemente più *bombé* di quello di sinistra), presenta tuttavia un certo aumento diffuso e uniforme della tensione, che si traduce nella maggior resistenza che le pareti oppongono alla palpazione profonda. Nessuna traccia di marezzamento venoso è ravvisabile del resto sulle pareti del ventre e nel suo cavo non è traccia ugualmente di raccolte liquide. Ciò che domina qui, all'esame dell'addome, è l'ingrossamento del fegato, la cui ottusità assoluta, che ha decorso orizzontale, si fissa in alto sulla parasternale e sulla mamillare al margine superiore della V costa e il cui margine inferiore si palpa a respirazione tranquilla a 5 dita trasverse dall'arco delle coste sul prolungamento dell'emiclaveare, passando di oltre un dito l'ombelicale trasversa e sulla linea mediana tocca esattamente questa linea.

Il suo bordo è d'altra parte regolare, piuttosto spesso e consistente e così la superficie che è liscia, uguale, di consistenza alquanto aumentata e solo lievemente e diffusamente sensibile alla palpazione profonda.

Anche la milza è certo aumentata, per quanto in grado relativamente minore del fegato, perchè l'ottusità splenica comincia in alto sull'ascellare media e posteriore al margine superiore della VII costa e verso l'interno si estende fino all'emiclayeare, ma non sempre, come oggi, si riesce a palparla, forse in ragione dell'aumentata tensione del ventre.

Posso assicurarvi peraltro di avere sentito altre volte distintamente il polo inferiore della milza, piuttosto spesso e duro, debordare di 2 dita trasverse l'arco costale nell'inspirazione e di aver osservato delle oscillazioni in più o meno del volume di questi organi ipocondriaci, indipendentemente dal grado di tensione addominale.

Avremo occasione di tornare su questo reperto.

Sul resto del ventre, nulla.

La palpazione, eseguita nelle migliori condizioni, non ha svelato mai resistenze profonde o tumefazioni di sorta. Avrò campo di riferire nel corso della discussione i risultati delle molteplici ricerche complementari compiute in vario senso nel nostro paziente. E pel momento, dopo aver ricordato che l'esame delle orine non ha dato che un'evidente urubilinuria e indacanuria e che quello microscopico e microchimico (tracce di sangue) delle feci ha sortito sempre esito negativo, mi limiterò a riassumere i dati, particolarmente interessanti, dei ripetuti esami ematologici.

Accanto cioè alle note di un'anemia relativamente lieve (emometria 60-65, globuli rossi 3.850.000, valore glob. 0,80), il conteggio dei globuli bianchi ha messo in evidenza una costante leucopenia.

I leucociti cioè hanno oscillato tra i 2100 e i 3600 e la formula leucocitaria ha fornito in media i seguenti valori:

polinucleari neutrofili	72
» eosinofili	1
» basofili	1
linfociti piccoli e medi	15
monociti	11

* * *

Riassumendo, questi sono gli elementi fondamentali su cui deve poggiare il nostro diagnostico:

1) Febbre intermittente di lunga durata,

da oltre un anno, a tipo a volta a volta ricorrente e ondulante;

2) notevole tumefazione in toto del fegato coi caratteri descritti, accompagnata da tumore di milza di grado proporzionalmente assai minore;

3) progressivo cospicuo deperimento con anemia non molto profonda a carattere secondario e spiccata leucopenia con monocitosi relativa ed assoluta;

4) modico, ma evidente ingrossamento di alcune ghiandole linfatiche del cavo sopraclavicolare di sinistra.

Ecco qui uno di quei malati, in cui la diagnosi non è tutta nell'accurato e preciso rilievo dei disturbi funzionali e dei dati obbiettivi, ma è indispensabile la ragionata valutazione di essi e, naturalmente, la completa conoscenza del nosografismo.

Io ho già avuto occasione di dirvi che non ho molta simpatia per il procedimento della diagnosi differenziale, che troppo spesso costituisce un puro artificio scolastico, preferendo di solito quello assai più naturale e spontaneo della diagnosi diretta, ma sono il primo a convenire che si dànno dei casi — e questo è uno — in cui non è indifferente l'aiuto che deriva all'esatta interpretazione della sindrome dal processo dell'esclusione.

Qui dunque è opportuno discutere brevemente, sia pure per scartarle, alcune possibilità diagnostiche, le sole, s'intende, che appaiono ragionevoli.

E cominciamo collo sgombrare il terreno da un concetto diagnostico che potrebbe esser suggerito dalla coesistenza di una febbre intermittente di lunga durata con una forma di epatosplenomegalia leucopenica, quello dell'origine luetica di questo complesso sintomatico.

Concetto suggestivo, veramente, perchè, voi lo sapete, la febbre sifilitica tardiva, così efficacemente illustrata, da noi, da *Cardarelli, Bozzolo, Grocco, Ceconi, D'Amato, Furno*, ecc., per quanto possa assumere i più vari tipi, riveste di solito il tipo intermittente, come la

febbre del caso nostro, con elevazioni vespertine più o meno elevate e sudori notturni — il *Bäumler* nel 1874 già parlava di febbre etica — e può durare, quando sfugga alla diagnosi e alla cura, dei mesi e degli anni ed anche presentare nel suo prolungato decorso un andamento ricorrente od ondulante. E sopratutto perchè numerose concordi osservazioni, da *Gerhardt* a *Riedel*, da *G. Klemperer* a *Grocco*, ecc., ci hanno insegnato che la febbre sifilitica terziaria, se può essere talvolta un fenomeno isolato, nella grande maggioranza dei casi si associa appunto — qualunque ne sia l'intimo rapporto — a manifestazioni luetiche del fegato, all'epatite gommosa cioè o all'epatite interstiziale sifilitica.

E ancora perchè, messi su questa via, nella stessa cerchia della sifilide potremmo ricondurre la tumefazione delle ghiandole linfatiche sovraclavicolari (linfogranuloma luetico) e nel quadro di una forma specifica di epato-splenomegalia far rientrare agevolmente i disturbi funzionali che nel caso nostro hanno dominato e dominano la scena, il timpanismo intestinale, le alternative di stitichezza e di diarrea, che sono, com'è noto, espressioni comuni e precoci di un inceppo anche lieve al circolo refluo (portale) del tubo gastroenterico nel corso delle più varie forme di epatite interstiziale.

Malgrado ciò, non credo che la sifilide sia in giuoco nel nostro paziente. Egli non si è mai contagiato e non si è mai messo in condizioni di contagiarsi di affezioni veneree: ma quel che più conta, poichè le varie forme di lue epatosplenica si svolgono spesso, più o meno precocemente o tardivamente, sulla base della sifilide congenita, quel che più conta, dicevo, è che nulla qui ci autorizza ad ammetterla: non ci sono stigmate eredo-luetiche di sorta, la reazione di Wassermann ha sempre dato risultato completamente nullo e un tentativo, sia pur breve sinora, di cura specifica non ha avuto alcun effetto sulla curva termica.

Pur troppo, deve essere esclusa senz' altro anche l'idea di una maltese, in favore della quale potrebbero parlare e la lunga durata della

febbre col suo carattere ricorrente e ondulante e i sudori profusi e la leucopenia con monocitosi e la tumefazione del fegato, che prevale talvolta nel quadro obbiettivo di quest'infezione (*Queirolo* e *Carbone*, *Grocco*, ecc.). Fra l'altro, il risentimento delle linfoghiandole sopraclavicolari, non potendo esser messo sul conto della maltese, dovrebbe essere interpretato come una associazione, come una sovrapposizione morbosa e sopratutto l'agglutinazione verso vari ceppi di *micrococcus melitensis* è riuscita a varie riprese completamente negativa.

Procediamo avanti.

Il valente collega, che ha avuto ultimamente in cura il nostro malato, ha espresso da principio il dubbio, assai ragionevole, che un qualche rapporto potesse esistere tra l'antica dissenteria e la sindrome attuale, nel senso di un'epatite suppurativa postdissenterica; ma anche questa supposizione fu scartata, dopo averla presa nella dovuta considerazione.

E non già per il lungo tempo, circa 3 anni, trascorso fra la forma dissenterica — che in questa ipotesi dovremmo ammettere di origine amebica — e l'insorgenza delle manifestazioni epatiche, perchè sappiamo che l'epatite dissenterica può seguire talvolta anche a distanza di anni (*Pontano*) dai primi fenomeni intestinali, l'infezione amebica del colon potendo persistere per lunghissimo tempo in forma cronica e clinicamente latente.

Non già perchè l'esame delle feci, dopo un purgante salino, non ha svelato nè forme vegetative nè cisti amebiche, il criterio negativo non avendo in questi casi alcun valore. E nemmeno perchè da oltre un anno datano la febbre intermittente e i fatti a carico del fegato, dal momento che l'epatite amebica, che non è, quando non intervengono infezioni secondarie, che una epatite necrotica con colliquazione pseudo-ascessuale delle aree necrotiche, può avere, in casi sia pure eccezionali, decorso cronicissimo e subdolo (assenze di dolori, di periepatite, ecc.), in rapporto forse alla sede

centrale e alla scarsa entità dei focolai necrotici.

Non per questo, cioè, o, per lo meno, non solo per questo abbiamo rifiutato l'idea dell'epatite postdissenterica, ma sopratutto per l'assenza costante di leucocitosi, che costituisce un elemento diagnostico importante di questa forma di epatite, mentre qui abbiamo il reperto opposto, la leucopenia, e perchè non potremmo comprendere la tumefazione delle linfo-ghiandole del cavo sopraclavicolare nella cornice dello stesso quadro morboso.

Quest'ultimo elemento potrebbe per contro accordarsi in certo qual modo con un'altra concezione diagnostica, che non può a meno di essere discussa, quella di un neoplasma primitivo del fegato.

Primitivo, poichè manca ogni dato per ammettere una lesione neoplastica a carico di qualcuno di quegli organi — stomaco, intestino — onde i tumori epatici secondari traggono origine abitualmente e perchè la tumefazione uniforme e regolare del fegato è più propria dei tumori primitivi, dei carcinomi cioè a sviluppo unicentrico e centrale (cancro a mandorla) e dei più rari sarcomi, che dei tumori secondari.

L'infiltrazione neoplastica delle linfo-ghiandole del cavo sopraclavicolare sinistro si osserva, è vero, assai più spesso — per quanto non così di frequente come è scritto nei libri — in rapporto con tumori maligni del tubo gastroenterico ed è eccezionale, per quanto io so, in quelli del fegato. Ma, comunque, questo sintoma — il cosidetto sintoma di Troisier — può essere a rigore l'espressione di tumori in genere del cavo addominale (oltre che della pleura).

E alla concezione diagnostica su esposta non contrastano in modo assoluto nè la giovanissima età del malato, nè la febbre intermittente, chè questo tipo di febbre non è raro appunto nelle neoplasie del fegato e proprio quest'anno voi ne avete visto in Clinica un caso classico, controllato all'autopsia. Vi contrastano invece, seriamente, altri dati, tra i quali io ricorderò il tumor di milza, che fa difetto abitualmente

nei tumori primitivi del fegato, quando manchino altri segni di stasi portale, la leucopenia e sovratutto l'evoluzione relativamente lenta del processo, che è sempre, per quanto io ho visto, assai più rapida, non oltrepassando di regola i 6-8 mesi nei carcinomi o nei sarcomi epatici.

Poche parole ancora debbo dedicare ad una altra ipotesi, che non è nostra, ma che alle autorità sanitarie militari, che hanno avuto occasione di vedere il nostro malato per ragioni di pensione, fu suggerita forse dalla febbre vespertina, dal progressivo deperimento e dall'adenopatia sopraclavicolare, l'ipotesi che qui tutto il quadro sia alla dipendenza di un'infezione tubercolare. Non la riteniamo probabile.

E non certo perchè la cuti- e la intradermoreazione tubercoliniche sono riuscite negative. Lo stato cachettico del nostro malato è più che sufficiente a spiegare questa forma di anergia, ma perchè, escluso qui che la tumefazione splenoepatica sia riconducibile a un processo di degenerazione amiloide d'origine tubercolare dal momento che non esistono manifestazioni renali e che fan difetto sopratutto lesioni croniche dei polmoni o d'altri organi e tessuti (ossa, articolazioni, ecc.), bisognerebbe ammettere una forma di epato-splenomegalia specifica. E prima di attaccarci a questa piuttosto rara eventualità, che del resto mal si concilia anche essa coll'assoluta mancanza di altre manifestazioni tubercolari e col carattere così nettamente ricorrente e ondulante della febbre, è da vedere se non esiste qualche altro processo morboso che possa renderci conto più agevolmente e completamente della sindrome in esame.

Quest'altro processo morboso c'è.

Quelli di voi che hanno seguito le visite sanno che fin dai primi giorni dall'entrata in Clinica del nostro malato io ho espresso l'idea — che ora scaturisce quasi naturalmente per esclusione — che qui dovesse trattarsi con ogni verosimiglianza di una forma addominale di linfogranulomatosi. E in realtà vedremo ben tosto che tutti gli elementi del complesso sintomatico

trovano in questa formula diagnostica una semplice e logica sistemazione.

Prima peraltro converrà precisare, nei suoi vari aspetti, il concetto di linfo-granulomatosi addominale. Perchè la prima condizione per riconoscere al letto dell' ammalato questa forma di linfo-granulomatosi è quella di conoscerne l'esistenza.

* * *

La forma addominale di linfo-granulomatosi non è che la localizzazione addominale esclusiva o prevalente del comune processo di linfogranulomatosi.

Questo processo morboso sui generis, che colpisce, com'è noto, in special modo e in maniera, più o decisamente sistematica, gli organi linfatici, sostituendo al loro tessuto fondamentale un tessuto di granulazione assai polimorfo (cellule linfoidi, cellule epiteliodi, plasmacellule, cellule giganti di Sternberg) che trae origine dagli elementi dello stroma reticolo-endoteliale e connettivale, in alcuni casi cioè attacca soltanto o con notevole prevalenza le formazioni linfoidi racchiuse nel cavo dell'addome.

E si ha per tal modo la forma o meglio le forme addominali di linfogranulomatosi, poichè voi capite facilmente come, nell'ambito stesso delle formazioni linfatiche del ventre, la diversa localizzazione primitiva o quanto meno, trattandosi di un'affezione sistematica, la diversa prevalenza e diffusione del processo possano tradursi in varie forme anatomo-patologiche e cliniche e come, su questa base, si sieno distinti difatti vari tipi anatomo-clinici: retroperitoneale, gastro-enterico, splenico, epatico, ecc.

I quali possono in realtà ridursi a due, con vantaggio del nosografismo e della clinica.

L'accurato esame della casistica, ormai abbastanza numerosa e l'attento raffronto del quadro anatomico col complesso sintomatico giustificano cioè essenzialmente, a parer mio, la differenziazione di due forme fondamentali, di cui tutte le altre non rappresentano che varietà più o meno consistenti: la forma cui potremmo

riserbare il nome di addominale, di gran lunga più frequente a quella gastro-enterica.

La prima con particolarità anatomo-patologiche e fisionomia clinica assai ben definite e sufficienti a costituire un'entità nosografica a sè, come altre forme localizzate di linfogranulomatosi: forma mediastinica, forma a tipo di malattia di *Mikulicz*, ecc.

La seconda, più rara, di diagnosi assai più difficile, ma comunque avente anch'essa una netta autonomia, siccome risulta dalle più recenti e indubbie osservazioni di *Schlangenhaufer*, di *Eberstadt*, di *Gamna*, di *Partsch*, di *Terplan*, di *De Groot*, ecc.

In quest'ultima forma, sulla quale ha richiamato per la prima volta l'attenzione lo *Schlangenhaufer* nel 1913, le tipiche lesioni sono limitate esclusivamente o quasi a porzioni più o meno estese dello stomaco o dell'intestino, specie delle parti più alte: duodeno, digiuno, e sono costituite da più o meno numerose e diffuse infiltrazioni o talora da vere produzioni nodose tumoriformi di tessuto granulomatoso, che traggono origine dalla mucosa (nodi linfatici?) e possono estendersi sino alla muscolare e anche fino alla sierosa.

Sono spesso più o meno largamente ulcerate e all'infuori di esse non partecipano generalmente al processo che alcune ghiandole linfatiche regionali. La forma gastro-enterica rappresenta, come dicevo, un'entità anatomo-patologica assai più che clinica, perchè finora almeno è quasi impossibile ricondurre alla sua vera origine il quadro da essa sostenuto, che è dominato a seconda della localizzazione delle infiltrazioni, oltre che dal rapido progressivo deperimento e spesso da movimenti febbrili, da gravi sofferenze gastriche o da turbe intestinali, dolori addominali, tumefazione del ventre, disturbi di canalizzazione, scariche diarroiche, sangue nelle feci, ecc., da un complesso cioè non caratteristico di sintomi che a rigore non consentono che la diagnosi generica di un severo processo infiltrativo-ulceroso del tubo gastro-intestinale.

Non così la forma addominale propriamente detta. Qui il substrato anatomico è formato dall'infiltrazione e dalla tumefazione linfogranulomatosa di uno o più gruppi di linfo-ghiandole retroperitoneali-iliache, lombo-aortiche, peripancreatiche, perirenali — mentre sono abitualmente risparmiate le ghiandole mesenteriche così come lo è di solito il tessuto linfatico gastro-enterico; dalla partecipazione al processo della milza in vario grado tumefatta, ove i nodi di tessuto granulomatoso d'ordinario ben circoscritti e delimitati dal tessuto rosso della polpa conferiscono alla superficie di taglio il caratteristico aspetto porfiroide, e talora dalla partecipazione del fegato.

E a cosifatto substrato anatomico qui corrisponde per lo più una sindrome sufficientemente significativa, pur fra la varietà di espressioni cliniche che ad essa possono conferire e la maggiore o minore malignità e aggressività del processo e conseguentemente il decorso più o meno acuto o cronico della malattia e la variabile prevalenza nel quadro morboso della partecipazione splenica o epatica. E' a questa forma che appartengono appunto le forme tifoidi di K. Ziegler e le forme larvate di S. Isaak. Io ho già avuto occasione in una recente pubblicazione sulla linfogranulomatosi maligna di tracciare brevemente le linee direttive della diagnosi della forma addominale. Credo utile di ricordarle ancora una volta e di completarle, dopo aver avvertito che, in rapporto alla localizzazione primitiva e prevalente delle lesioni nell'ambito delle linfo-ghiandole retroperitoneali, che per lungo tempo e non di rado per tutto il corso dell'affezione non risultano accessibili all'esame obbiettivo, coperte come sono dal pacchetto intestinale, il riconoscimento della forma in discorso poggia essenzialmente sulla valutazione complessiva di una serie di sintomi, in gran parte indiretti.

Eccoli.

1) Inizio lento e subdolo, con disturbi funzionali piuttosto vaghi a carico sopratutto del tubo digerente: perdita dell'appetito, scariche

diarroiche, talora alternative di stitichezza e di diarrea, timpanismo addominale con o senza dolori profondi delle regioni lombari e sacrale. Questi sintomi gastro-enterici sono ben di rado legati a infiltrazioni granulomatose della mucosa, ma essenzialmente a turbe dell'innervazione e della circolazione dell'intestino connesse collo sviluppo delle masse linfomatose retroperitoneali.

2) Stato febbrile della durata di qualche mese o di parecchi mesi a seconda dell'evoluzione acuta, subacuta o cronica del processo, con febbre più o meno elevata, a carattere di solito remittente o intermittente e ad andamento ricorrente o ondulante o insieme ricorrente e ondulante.

Questo tipo di curva termica, senza essere esclusivo e patognomonico della forma addominale di linfogranulomatosi, potendo osservarsi anche in altre forme e anche in altri processi morbosi, è qui tuttavia altamente caratteristico appunto per la sua notevole frequenza e vorrei dire, stando alle mie osservazioni, costanza. La cosidetta febbre ricorrente cronica descritta da molti anni ormai, fra il 1885 e il 1890 da *Pel*, da *Ebstein*, da *Renvers*, da *Askaniazy*, ecc., in casi di pseudoleucemia, non è in realtà che la febbre ricorrente della linfogranulomatosi (e in special modo della linfogranulomatosi addominale) non peranco separata allora dal gruppo eterogeneo delle pseudoleucemie. I reperti anatomo-patologici delle osservazioni degli autori surricordati parlano difatti di pseudo-leucemia spleno-ghiandolare e dei gangli intraddominali (*Pel*, *Ebstein*, ecc.), o linfosarcomatosi delle ghiandole retroperitoneali con metastasi nel fegato e nella milza (*Renvers*) e quelli istologici riproducono assai da vicino i caratteri del processo granulomatoso individualizzato da *Sternberg* (1898).

Il vero significato di questa forma di febbre, oltre che dal confronto cogli altri elementi diagnostici può essere avvalorato dall'esito negativo delle ricerche batteriologiche e sierologiche del sangue nei riguardi dei bacilli del gruppo

tifo-paratifo e in special modo del *micrococcus melitensis*.

3) Perdita delle forze e deperimento progressivo, che conduce più o meno rapidamente a un vero stato cachettico; anemia più o meno accentuata di tipo secondario e, carattere assai importante, per quanto possa far difetto ma per lo più solo temporaneamente in qualche caso, leucopenia più o meno pronunciata (*Isaak*, *Micheli*, *Cantieri*, *Satta*, ecc.), senza eosinofilia, senza notevoli alterazioni della formula leucocitaria salvo un certo aumento relativo ed assoluto delle forme monocitiche (*Micheli*).

4) Ingrossamento di vario grado della milza e spesso anche del fegato, accompagnato talora da subittero, eccezionalmente da un vero ittero da stasi per partecipazione al processo delle linfo-ghiandole dell'ilo.

5) Oscillazioni in più o in meno del volume dell'addome, della milza e del fegato, la maggior tumefazione coincidendo di solito coi periodi di ripresa o di riesacerbazione febbrile e viceversa.

6) Diazo-reazione delle urine positiva.

7) Comparsa precoce o tardiva, ma tutt'altro che costante, nel corso dell'affezione di linfo-ghiandole palpabili, lisce, indolenti, di varia consistenza, circoscritte a questo o quel gruppo di ghiandole linfatiche superficiali (sopraclavicolari, inguinali, ascellari).

8) Prurito cutaneo intenso, ribelle, accompagnato o meno da manifestazioni maculose o papulose da parte della pelle, coi caratteri cioè del prurito che può accompagnare e spesso precedere clinicamente le comuni forme di linfogranulomatosi. Sintomo raro, peraltro, per quanto ho osservato, per l'appunto nella forma addominale.

* * *

E torniamo al caso nostro.

Qui trovate riuniti, come dicevo, tutti gli elementi più importanti della sindrome.

Manca solo la diazo-reazione, che è riuscita negativa, forse in rapporto al decorso nettamente cronico dell'affezione, ciò che in realtà

è piuttosto raro in queste forme di linfogranulomatosi, le quali hanno di solito un'evoluzione più rapida e talora acuta così da simulare una infezione tifoide (forme tifoidi di K. Ziegler) o altre infezioni. Ma ci sono i disturbi intestinali, il timpanismo addominale, l'aspetto anemico-cachettico, la febbre ricorrente e ondulante, la tumefazione della milza e del fegato. il risentimento di alcune ghiandole della fossa sopraclavicolare di sinistra, la leucopenia con monocitosi.

E non mancano nemmeno quelle periodiche oscillazioni del volume del ventre, del fegato e della milza, che costituiscono, per quanto ho visto, un segno diagnostico di alta importanza e che qui abbiamo osservato chiaramente in relazione col riesacerbarsi e col declinare della febbre.

Esse sono forse l'espressione di *poussées* congestizie che accompagnano il formarsi di nuovi focolai, in altre parole, di nuove fasi evolutive del processo.

Comunque, la diagnosi non mi pare dubbia. Il caso nostro è dei più classici.

L'unica nota un po' peculiare è qui la notevole tumefazione del fegato, in verità piuttosto inconsueta in queste proporzioni nelle comuni forme di linfogranulomatosi addominale, ove per contro è frequente un certo aumento dell'organo.

Prevale per lo più il tumore di milza, pur potendo oscillare anch'esso in limiti assai variabili, fino ad aversi in alcuni casi una cospicua splenomegalia che domina per tal modo nel quadro clinicamente e talora anche anatomicamente (tipo splenico della linfogranulomatosi addominale).

Ho avuto modo, proprio quest'anno, di vedere col prof. *Giordano* il caso di un giovane benestante della provincia, in cui una splenomegalia d'alto grado, accompagnata da modico ingrossamento del fegato e da leucopenia, avevano orientato verso il morbo di Banti la diagnosi di alcuni medici, che avevano rimesso il malato al prof. *Giordano* per tentare l'inter-

vento chirurgico. Non ho esitato a riconoscere nel paziente, d'accordo col collega, un tipo prevalentemente splenico di linfogranulomatosi addominale attraverso la febbre ricorrente, lo speciale caratteristico aspetto anemico-cachettico e la gonfiezza del ventre, ed il nostro concetto diagnostico fu avvalorato dall'evoluzione rapidamente progressiva e mortale dell'affezione.

Del resto, nel caso che è qui davanti a noi, la preponderante epatomegalia non è senza riscontro in altri casi, per quanto rari, della letteratura (*Puritz,* ecc.).

Io non potrei dirvi con sicurezza a quale processo anatomico tenga questa tumefazione del fegato.

Perchè, lieve o rilevante che sia, essa non è sempre nella linfogranulomatosi addominale la espressione di una localizzazione epatica del processo granulomatoso. Alle volte è sostenuta da fatti di congestione e di degenerazione dell'organo, da una forma cioè di epatosi, che corrisponde al concetto clinico di fegato infettivo, altre volte dalla degenerazione amiloide, poichè è noto che la linfogranulomatosi può condurre a questo tipo di degenerazione.

Altre volte, come forse nel caso nostro, l'epatosi si combina alla formazione di nodi interlobulari di tessuto granulomatoso.

Io ricordo il caso di un giovane soggetto osservato nella nostra Clinica e illustrato dal professor *Satta,* in cui il fegato si tumefece in modo cospicuo in un primo periodo, tanto da far sospettare un ascesso epatico e poi lentamente ritornò al volume normale. All'autopsia: linfogranulomatosi delle ghiandole retroperitoneali e della milza; fegato non ingrandito, pallido, torbido.

Comunque, voi potete rendervi ragione ora come l'esclusione di altri processi morbosi da un lato e dall'altro la perfetta rispondenza del quadro offerto dal nostro paziente con quello che ho cercato di tracciarvi poc'anzi giustifichino con sufficiente sicurezza — la relativa

sicurezza che può dare la Clinica — la diagnosi di linfogranulomatosi addominale.

Come e perchè si sia formato qui questo processo di linfogranulomatosi, non saprei dire.

L'eziologia della linfogranulomatosi in genere permane, voi lo sapete, affatto misteriosa. Io ho già avuto occasione di dirvi e di esporre nella già accennata mia pubblicazione le considerazioni e gli argomenti che valgono a infirmare la dottrina un tempo dominante della genesi tubercolare di questa grave malattia.

E la questione è stata ripresa quest'anno dal dott. *Gastaldi* sulla guida di due casi sotto quest'aspetto molto dimostrativi della nostra Clinica.

Non ho quindi bisogno d'insistervi.

Si tratta, con ogni verosimiglianza, di un granuloma infettivo, il cui agente eziologico è ancora da scoprire. Ed è probabile che la diversa porta d'entrata di questo ignoto virus determini la diversa localizzazione primitiva del processo.

Se qui, nel caso nostro, le pregresse ulcerazioni dissenteriche del colon abbiano aperto la via al virus linfogranulomatoso, se in altre parole esista qualche rapporto tra la speciale localizzazione e la dissenteria di cui il paziente ha sofferto circa 3 anni prima, potrebbe essere oggetto di discussione. La precedenza più o meno immediata della dissenteria in casi di linfogranulomatosi è stata del resto segnalata da altre parti, da *S. Isaak,* per esempio, e da *G. Satta.*

Se il nostro concetto diagnostico è giusto, l'esito non può esser che fatale.

Nè l'applicazione di raggi X sull'addome, che ci proponiamo di attuare, nè le iniezioni ad alte dosi di preparati arsenicali, che già abbiamo iniziato, potranno purtroppo ritardarne di molto l'inesorabile scadenza.

EPICRISI

Il nostro paziente, dopo aver presentato un periodo di circa 15 giorni di sensibile miglioramento, iniziatosi già prima d'esser sottoposto alla Röntgenterapia, con scomparsa completa

quasi completa della febbre, notevole riduzione del volume del fegato e dell'addome, sensibile aumento del peso (10 kg.), fu ripreso dalla febbre e dai soliti fenomeni, cui si aggiunsero frequenti accessi di convulsioni epilettiformi già manifestatesi, per la prima volta in vita sua, durante il periodo di apiressia.

E' morto, in stato di coma, il 12 aprile 1922.

Stralciamo dal protocollo di autopsia (professor *Foà*):

Aumento della tensione della dura madre, circonvoluzioni cerebrali appiattite: lieve opacamento diffuso delle leptomeningi, specie alla volta del cervello lungo i vasi; ventricoli laterali vuoti; le due sostanze discretamente irrorate.

Tracce di residui di timo.

Nulla di patologico all'esame del cuore e dei polmoni. Qualche aderenza pleurica di antica data a destra.

Milza discretamente voluminosa (peso 550 gr.) coll'aspetto tipico, sulla superficie di taglio, della milza porfiroide per la presenza di numerosi nodi di un color bianco-grigiastro a contorno dentellato.

Fegato voluminoso (1700 gr.). Sulla faccia superiore del lobo destro verso il margine inferiore si vede un piccolo nodo biancastro, che non sporge sulla superficie esterna. Al taglio esso appare rotondo, grosso come una nocciola, di colorito bianco-grigiastro con un punto centrale rosso. Un altro nodo dallo stesso aspetto, più piccolo, si trova nello stesso lobo verso la superficie inferiore.

Il parenchima appare torbido e non dà il solito disegno acinoso.

All'esame dell'intestino tenue, placche di Payer intensamente rosse, ma non sporgenti nè infiltrate.

Null'altro di notevole all'esame del tubo gastroenterico.

Grosso pacco di ghiandole retroperitoneali-periaortiche, infiltrate e tumefatte, di consistenza piuttosto molle, con superficie di taglio di colorito grigio-uniforme, umida, con piccole macchie centrali gialle, dentellate, probabilmente necrotiche.

Nulla ai reni.

Capsule surrenali integre.

Null'altro di notevole.

L'esame istologico di una piccola ghiandola del cavo sopraclavicolare di sinistra, asportata

in vita poco tempo prima della morte come quello delle linfoghiandole raccolte all'autopsia, della milza, del fegato, ecc. ha confermato la esistenza di una tipica forma di linfogranulomatosi.

Il caso in questione sarà, assieme ad altri, oggetto di ulteriore illustrazione nei riguardi sopratutto del reperto istologico.

BIBLIOGRAFIA PIÙ RECENTE

CANTIERI C.: *Su di un caso di linfogranulomatosi* (*Riforma medica*, 1919, n. 49).

DE GROOT J.: *Lymphogr. intestin.* (*Frankf. Zeitsch. für Path.*, Bd. 26, H. 3, 1922).

FERRATA A.: *Linfogranulom. maligna* (XXVI Congresso di Medicina interna, 1921).

GASTALDI G.: *Linfogr. mal.* (*Riforma Med.*, 1922).

HENKE F.: *Zur Lymphogr.* (*Berl. klin. Woch.*, 1921, n. 47)

HECKER H. und FISCHER W.: *Zur Kenntn. der Lymphogr.* (*Deut, med. Woch.*, 1922, n. 15-16).

JSAAK S.: *Ueber larv. Lymphogr.* (*Med. Klin.*, 1919, n. 15).

LOYGUE G.: *Contr. à l'étude de la mal. de Hodgkin* (*Arch. des Mal. du cœur*, 1921, n. 8).

MATTHES M.: *Ueber das mal. Granulom* (*Münch. med. Woch.*, 1921, n. 47).

MICHELI F.: *Sulla linfogr. maligna* (*Giorn. del Medico pratico*, 1919, fasc. 2-3-4).

MORESCHI C.: *Linfogranulomatosi* (XXVI Congresso di Medicina interna).

PARTSCH F.: *Lymphogr. intestinalis* (*Virch. Arch.*, Bd. 230).

SATTA G.: *Sulla linfogranulomatosi addominale* (*Haematologica*, 1921, vol. II, n. 3).

STAHR A.: *Ueber Lymphogr. insbes. an d. grossen Gallengängen* (*Med. Klin.*, 1922, n. 13).

TERPLAN K.: *Ueber die intest. Form. d. Lymphogr.* (*Virch. Arch.*, Bd. 237, 1922).

WEIL W. und FRAENKEL E.: *Ueber Vernarbende Lymphogranul.* (*Münch. med. Woch.*, 1922, n. 1).